

Studienprotokoll

Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial

Eine prospektive randomisierte multizentrische Studie

- Titel:** Standardballon-Angioplastie gegen Angioplastie mit einem medikamentenbeschichteten Ballon zur Behandlung von In-Stent-Restenosen in der Arteria femoralis superficialis
- Datum:** 07.04.2010
- Studientyp:** Vom Studienleiter initiierte klinische Vergleichsstudie

Studienleiter

Dr. med. Hans Krankenberg
Medizinisches Versorgungszentrum Prof. Mathey, Prof. Schofer
Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg
Wördemanns Weg 25-27
22527 Hamburg
Telefon: (+4940) 889 009 889
Fax: (+4940) 889 009 811
E-mail: krankenberg@herz-hh.de

Teilnehmende Zentren

- Medizinisches Versorgungszentrum Prof. Mathey, Prof. Schofer, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg (Dr. med. H. Krankenberg)
- Herzzentrum Bad Krozingen (Prof. Dr. med. T. Zeller)
- Park-Krankenhaus Leipzig (Prof. Dr. med. D. Scheinert)
- St. Vincenz-Elisabeth- Hospital Mainz (Dr. med Jörn Balzer)
- Univeritätsklinikum Greifswald (Dr. med. Arne Kieback)

Inhaltsverzeichnis

	<i>Seite</i>
1. Einleitung	4
2. Produktbeschreibung	5
3. Ziele der Studie	6
4. Studiendesign	6
5. Patienten	
5.1 Einschlusskriterien	6
5.2 Ausschlusskriterien	7
6. Methoden	
6.1 Patienteninformation	8
6.2 Arterieller Zugang	8
6.3 Randomisierung	8
6.4 Standardballon-Gruppe	8
6.5 PEB-Gruppe	9
6.6 Antithrombotische Medikation	9
7. Überblick über die Untersuchungen im Rahmen der Studie	
7.1 Zeitliche Abläufe	11
7.2 Erklärungen	12
7.3 Beschreibung der Untersuchungen	13
8. Studienendpunkte	14
9. Statistik	
9.1 Primäre Hypothese	15
9.2 Berechnung der Gruppengrößen	15
9.3 Statistische Analyseverfahren	16
10. Dokumentation	
10.1 Patientendaten (Case Report Forms)	18
10.2 Datenkontrolle	18
11. Schwerwiegende klinische Ereignisse (SE)	19
12. Risiko-Nutzen-Analyse	19
13. Vereinbarung mit dem Studienleiter	20
14. Literatur	21

1. Einleitung

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) wird heutzutage als eine etablierte Behandlungsalternative zur chirurgischen Versorgung oder konservativen Therapie bei peripheren arteriosklerotischen Gefäßläsionen angesehen. Aufgrund der kontinuierlichen technischen Entwicklung der Methode und der steigenden Erfahrung der Untersucher sind die Komplikationsrate niedrig und die Erfolgsrate gestiegen.

Durch den Einsatz von flexiblen Nitinolstents konnte eine Verbesserung der Resultate in der A. femoralis superficialis (AFS) bei bestimmten Läsionstypen und Patientengruppen erreicht werden (1, 2). Die Offenheitsraten in den mit Nitinolstents behandelten Bereichen sind im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation mittelfristig besser. Die Rolle von beschichteten Stents in der Peripherie ist derzeit noch unklar. Insgesamt gibt es einen deutlichen Trend zur großzügigeren Stentversorgung bei Läsion der Beinarterien.

Infolgedessen rückt zunehmend auch die Behandlung von In-Stent-Restenosen in den Fokus. Laut Untersuchungen von Schillinger et al. und Krankenberg et al. liegt die Restenoserate nach Stentimplantation im Bereich der A. femoralis superficialis bei 30-35%. Klare Behandlungsansätze oder Therapieempfehlungen gibt es für diese Läsionen derzeit nicht.

Eine Reihe von verschiedenen Atherektomieverfahren wird derzeit evaluiert. Keines dieser Verfahren hat jedoch seine Überlegenheit gegenüber der alleinigen PTA bewiesen. Kontrollierte Untersuchungen zum Vergleich von Ballondilatation und anderen Behandlungstechniken liegen derzeit nicht vor.

Zudem bleiben die Leitlinien des Trans-Atlantic Inter-Society Consensus TASC II (3) die Antwort schuldig, wie Restenosen nach Stentimplantation zu behandeln sind.

In 2008 konnte erstmals die Wirksamkeit von medikamentenbeschichteten Ballons im Vergleich u. a. zur Standardballondilatation in der AFS gezeigt werden (4).

Im Rahmen der hier beschriebenen Studie sollen die Ergebnisse einer PTA mit einem Standardballon mit denen einer Behandlung mittels des mit Paclitaxel beschichteten Ballons In.Pact™ Admiral (Invatec) prospektiv und randomisiert verglichen werden. Zielläsionen sind Restenosen in gestenteten Segmenten der AFS.

2. Produktbeschreibung

Der In.Pact™ Admiral ist ein von der Invatec Technology Center GmbH hergestellter, mit Paclitaxel beschichteter Over-The-Wire (OTW)-Ballonkatheter, der speziell für den Einsatz bei einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) von atherosklerotisch verschlossenen peripheren Gefäßen (z.B. AFS) vorgesehen ist. Der Katheter hat einen doppelumigen Schaft, der sich am proximalen Ende verzweigt, sodass der eine Teil den Zugang zum zentralen Lumen für den Führungsdraht bildet, während der andere Teil des Dilatationsballons zur Deflation und Inflation mit einer Mischung aus Kontrastmittel und Kochsalzlösung verwendet wird. Dank der Katheterkonstruktion und des speziellen Ballonmaterials können spezielle Ballondurchmesser erzielt werden, je nach Ballongröße und festgelegtem Druck. Die Länge eines jeden Ballons ist festgelegt. Der maximale Führungsdrahtdurchmesser beträgt 0,035 Zoll (0,89 mm).

Der Großteil des Arzneimittels (Paclitaxel) wird in den ersten 30 Sekunden der Balloninflation freigesetzt. Die Inflationsdauer sollte daher für eine optimale Arzneimittelfreisetzung zwischen 30 Sekunden und 1 Minute betragen. Nach Ermessen des Benutzers sind für eine optimierte Läsionsdilatation längere Inflationszeiten möglich.

Der In.Pact™ Admiral ist in nominalen Ballondurchmessern von 4, 5, 6 und 7 mm und nominalen Ballonlängen von 40, 60, 80 und 120 mm erhältlich. Der nominale Ballondurchmesser und die nominale Ballonlänge sind auf dem proximalen Schaft aufgedruckt.

Der In.Pact™ Admiral basiert auf der Technologie des unbeschichteten Standardballons Admiral Xtreme, der im Kontrollarm der geplanten klinischen Studie eingesetzt werden soll.

3. Ziele der Studie

1. Vergleich von Effizienz und Sicherheit über 6 und 12 Monate einer Ballondilatation von In-Stent-Restenosen oder -Reverschlüssen in der AFS mittels unterschiedlicher Ballontypen: 1) unbeschichteter (Standard-) Ballon Admiral Xtreme (Invatec) und 2) Paclitaxel freisetzender Ballon (PEB) In.Pact™ Admiral (Invatec).

4. Studiendesign

Prospektive und randomisierte multizentrische Studie.

In die Studie werden 118 Patienten eingeschlossen.

Der Studienbeginn ist zum **1.1.2010** geplant. Die Einschlussphase wird ca. 6 Monate andauern. Nach Einschluss beträgt die Nachbeobachtungszeit 12 Monate für jeden Patienten mit jeweiligen klinischen Verlaufskontrollen nach 1, 6 und 12 Monaten, so dass von einer Gesamtstudiendauer von 18 Monaten auszugehen ist.

5. Patienten

5.1 Einschlusskriterien

Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden sollen, müssen die nachfolgend angeführten Kriterien erfüllen.

Allgemeine Einschlusskriterien:

1. Alter \geq 21 Jahre.
2. Der Patient muss eine Einverständniserklärung unterschreiben.
3. Der Patient muss sich mit der Studie einverstanden erklären und willens sein, an den Nachuntersuchungen teilzunehmen.
4. Alle Patienten müssen sich klinisch im Stadium Rutherford 2 bis 4 befinden.

Angiographische Einschlusskriterien:

5. Geplante PTA von In-Stent-Restenosen (Stenosegrad 70-100%) im Bereich der AFS. Die Zielläsion darf **bis zu 2cm über die Stentenden** hinausragen. Bei zwei oder mehr Läsionen innerhalb eines gestenteten Bereichs gelten Läsionen als separat, wenn zwischen ihnen ein mehr als 2 cm langer, gering stenosierter (< 30%) Abschnitt liegt. Ansonsten werden mehrere Läsionen als eine gewertet. **Bei separaten Läsionen gilt nur die proximale als Zielläsion!**
6. Der Stenosegrad der Zielläsion muss durch eine vorhergehende duplexsonographische Untersuchung bestimmt werden.

7. Der Zielläsionsbereich beginnt unmittelbar am Abgang der AFS und endet distal mit dem Ende des Segment P1 der A. poplitea.
8. Die Länge der In-Stent-Läsion **sollte mindestens 1 cm und maximal 20 cm** betragen (visuelle Messung mittels eines röntgendichten Lineals).
9. Offene A. poplitea sowie mindestens ein offenes Unterschenkelgefäß (Stenose <50 %).

5.2 Ausschlusskriterien:

Patienten können nicht in die in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie eine oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen.

Allgemein:

1. Derzeitige Teilnahme an einer anderen Studie.
2. Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft im Studienzeitraum
3. Lebenserwartung unter 1 Jahr.
4. Nebenerkrankungen, die eine Teilnahme an der Studie unmöglich machen.
5. Schwere Gerinnungsstörungen.
6. Behandlung mit oraler Antikoagulation außer Aspirin/Ticlopidin/Clopidogrel/Prasugrel.
7. Aktive Magengeschwüre oder gastrointestinale Blutung.
8. Thrombotischer Verschluss des Zielgefäßes innerhalb der letzten 4 Wochen.
9. Behandlung der Zielläsion mittels Laser oder Atherektomie-Systemen.
10. Dialysepflichtigkeit.
11. Manifeste Hyperthyreose.
12. Bekannte Allergie gegen Kontrastmittel, welche nicht adäquat durch übliche Vormedikation kontrolliert werden kann.
13. Bekannte Unverträglichkeit gegen Heparin.
14. Bekannte Unverträglichkeit gegen Paclitaxel.

Angiographisch:

15. Die Zielläsion reicht über das Segment P1 der A. poplitea hinaus.
16. Symptomatische unbehandelte Läsion über 50% im Bereich der ipsilateralen Beckenarterien. Eine Vorbehandlung der Beckenstenosen ist möglich.
17. Es befinden sich weitere behandlungsbedürftige Läsionen in der AFS von mehr als 50% Stenosegrad proximal und distal der Zielläsion.
18. Die Zielläsion reicht mehr als 2cm über ein Stentende hinaus.

6. Methoden

6.1 Patienteninformation

Vor Einschluss in die Studie müssen alle Patienten eine Einverständniserklärung unterschrieben haben. Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden sollen, müssen die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.

6.2 Arterieller Zugang

Jeder Untersucher wählt den arteriellen Zugang nach seinen eigenen Präferenzen. Der kontralaterale Zugang über eine arterielle Cross-over-Schleuse wird empfohlen

6.3 Randomisierung

Fortlaufend nummerierte Umschläge mit der Nummer des Studienzentrums und der Patientennummer liegen in jedem Zentrum. Die Randomisierung erfolgt in Blöcken von je 10 Umschlägen.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, erfolgter Einwilligung und erfolgreicher Drahtpassage durch die Zielläsion wird der Patient in eine der beiden Gruppen randomisiert:

- Gruppe 1: PTA mittels Standardballon
- Gruppe 2: PTA mittels Paclitaxel freisetzendem Ballon (PEB)

Der im Umschlag enthaltene Randomisierungsbogen wird mit Patienteninitialen und Eingriffsdatum versehen und an die Studienleitung gesendet.

6.4 Standardballon-Gruppe

Die Ballongröße in der Standardballon-Gruppe wird entsprechend dem Referenzgefäßdurchmesser proximal und distal der Zielläsion gewählt. Die Ballonlängen dürfen die Läsionslänge proximal und distal um maximal 10 mm überschreiten.

Sollte die Zielläsion länger als 12cm betragen (max. Ballonlänge) so werden zwei entsprechenden Ballons bis zur Erreichung der Zielläsionslänge verwendet. Dabei überlappen sich die Ballons bis zu 2cm.

Der Einsatz von abtragenden Kathetern wie Laser, Atherektomie u. ä. ist nicht zulässig.

Die PTA ist technisch erfolgreich, wenn die angiographische Reststenose nach Dilatation von mindestens 1 Minute $< 50\%$ beträgt. Falls das nicht gelingt, ist mindestens eine weitere Ballondilatation von wenigstens 3 Minuten erforderlich.

Sollte dennoch

- eine persistierende Stenose $> 50\%$ oder
- eine flusslimitierende Dissektion (langsamerer Fluss im Vergleich zur A. profunda femoris)

vorhanden sein, so ist die Indikation zur Implantation eines Nitinolstents gegeben. Alle verwendeten Stents müssen entsprechend dem Gefäßdurchmesser ausreichend nachdilatiert werden.

Bei jeder Intervention werden prä- und postinterventionelle Angiographien der Zielläsion in 2 Ebenen mit mindestens 30° Unterschied durchgeführt.

Bei allen Patienten werden mittels eines röntgendichten Lineals die Läsionslänge sowie ihre Lokalisation im Stent (Abstand vom proximalen Stentende) ermittelt.

Für jede Intervention werden Kontrastmittelmenge, Durchleuchtungszeit sowie Dilatationsanzahl und -dauer dokumentiert.

6.5 PEB -Gruppe

Die Ballongröße in der PEB-Ballon-Gruppe wird entsprechend dem Referenzgefäßdurchmesser proximal und distal der Zielläsion gewählt.

Es muss eine **Vordilatation** mit einem Standardballon durchgeführt werden, dessen nomineller Ballondurchmesser 1 mm unter dem entsprechend dem Referenzgefäßdurchmesser gewählten Durchmesser des PEB liegen muss. Die Ballonlängen sollten die Läsionslänge proximal und distal um maximal 10 mm überschreiten. Die Zielläsion sollte, wann immer möglich, mit einem PEB „abgedeckt“ werden. Wenn die Läsionslänge den Einsatz von zwei PEB erfordert, sollte eine Überlappung der Dilatationsstrecken vermieden werden.

Sollte die Zielläsion länger als 12cm betragen (max. Ballonlänge) so werden zwei entsprechenden Ballons bis zur Erreichung der Zielläsionslänge verwendet. Dabei überlappen sich die Ballons bis zu 2cm.

Der Einsatz von abtragenden Kathetern wie Laser, Atherektomie u. ä. ist nicht zulässig.

Die PTA ist technisch erfolgreich, wenn die angiographische Reststenose nach Dilatation von mindestens 1 Minute < 50% beträgt. Falls nicht, ist mindestens eine weitere Ballondilatation von wenigstens 3 Minuten **mit dem bereits verwendeten PEB** erforderlich.

Sollte dennoch

- eine persistierende Stenose > 50% oder
- eine flusslimitierende Dissektion (langsamerer Fluss im Vergleich mit der A. profunda femoris)

vorhanden sein, so ist die Indikation zur Implantation eines Nitinolstents gegeben. Alle verwendeten Stents müssen entsprechend dem Gefäßdurchmesser ausreichend nachdilatiert werden.

Bei jeder Intervention werden prä- und postinterventionelle Angiographien der Zielläsion in 2 Ebenen mit mindestens 30° Unterschied durchgeführt.

Bei allen Patienten werden mittels eines röntgendichten Lineals die Läsionslänge sowie ihre Lokalisation im Stent (Abstand vom proximalen Stentende) ermittelt.

Für jede Intervention werden Kontrastmittelmenge, Durchleuchtungszeit sowie Dilatationsanzahl und -dauer dokumentiert. Für den PEB muss auch die Passagezeit von der Einführung in die Schleuse bis zum Erreichen der Läsion festgehalten werden.

6.6 Antithrombotische Medikation

- Bis zum Ende der Prozedur sollte der Patient 500 mg Aspirin (Aspisol) erhalten, falls er vorher noch kein Aspirin genommen haben sollte.
- Nach Platzierung der Schleuse wird ein gewichtsadaptierter Heparinbolus von 5.000-10.000 IU verabreicht.
- Überschreitet die Prozedurdauer 90 Minuten, sollte ein weiterer Heparinbolus gegeben werden.
- Nach Behandlung sollten alle Patienten lebenslang Aspirin (100 mg/d) erhalten.
- Alle Patienten, die keine Vormedikation mit Clopidogrel haben, erhalten vor der Intervention 600 mg Clopidogrel. Anschließend wird empfohlen, Clopidogrel 75 mg/d für mindestens 4 Wochen zu geben.

7. Überblick über die Untersuchungen im Rahmen der Studie:

7.1 Zeitliche Abläufe

Voruntersuchungen

Klinische Untersuchung
Duplexsonographie
Knöchel-Arm-Index (ABI)
Routine-Labor
Nachweis einer In-Stent-Restenose
ggf. Laufband



Prozedur

Angiographie
Röntgendarstellung der Stents in 2 Ebenen
Erfolgreiche Drahtpassage
Randomisierung:
- PTA Standardballon oder
- PTA PEB
Abschlussangiographie



Vor Entlassung

ABI
Unerwünschte Ereignisse (*adverse events*)



1 Monat

Klinische Untersuchung
Duplexsonographie



6 Monate

Klinische Untersuchung
Laufband
Duplexsonographie



12 Monate

Klinische Untersuchung
Laufband
Duplexsonographie

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten werden anhand des Protokolls nachkontrolliert, es sei denn:

- a. Der Patient möchte die Studie vorzeitig beenden. Falls der Patient aus der Studie ausscheiden möchte, wird dies schriftlich dokumentiert und es werden die Studiendaten bis zu diesem Zeitpunkt erfasst.
- b. Es können keine Informationen über den Patienten eingeholt werden („lost to follow-up“). Falls der Patient nicht mehr kontaktiert werden kann und/oder keine weiteren Informationen mehr über den Patienten dokumentiert werden können, gilt der Patient als „lost to follow-up“. Weitere Dokumentationen über zukünftige Studienbesuche entfallen.
- c. Tod eines Patienten. Verstirbt ein Patient werden alle Informationen über die Todesursache gesammelt. Eine weitere Dokumentation entfällt.

Die Studie wird anhand des Protokolls durchgeführt. Schwerwiegende Abweichung wie fehlender Knöchel-Arm-Index (ABI) und abweichende Ein- und Ausschlusskriterien werden als Protokollabweichung dokumentiert.

Falls eine Notfallsituation eine Protokollabweichung erfordert, kann diese ohne vorherige Genehmigung der Ethikkommission (EN 540, 5.6.18) im Sinne der Patientensicherheit erfolgen.

7.2 Erklärungen

Kriterien für die klinische Einordnung der Patienten nach Rutherford:

▪ **Stadien nach Rutherford:**

Kategorie	Klinik	Objektive Kriterien
0	Asymptomatisch	Normaler Laufbandtest
1	Milde Claudicatio	Laufbandtest > 250 m; Knöcheldruck nach Belastung <50 >25 mmHg
2	Moderate Claudicatio	Laufbandtest zwischen 100 und 250m
3	Schwere Claudicatio	Laufbandtest < 100 m; Knöcheldruck nach Belastung <50 mmHg
4	Ruheschmerz	Ruhe-Knöcheldruck <40 mmHg; schwaches Dopplersignal an Knöchel, Fußrücken
5	Geringer Gewebsuntergang	Ruhe-Knöcheldruck >30 mmHg; schwaches Dopplersignal an Knöchel, Fußrücken
6	Großer Gewebsuntergang	Ruhe-Knöcheldruck <30 mmHg; schwaches Dopplersignal an Knöchel, Fußrücken

7.3 Beschreibung der Untersuchungen

7.3.1 Klinische Anamnese

Bei der Voruntersuchung:

- Vorerkrankungen
- Größe und Gewicht
- Klinische Beschwerden
- Risikofaktoren
- Medikation

7.3.2 Untersuchungen nach 1, 6 und 12 Monaten

- Kardialer Status
- Klinische Beschwerden vor allem im Bereich der pAVK
- Knöchel-Arm-Index inkl. Einteilung nach Rutherford

7.3.3 Laboruntersuchungen

In den teilnehmenden Zentren werden Laborwerte im Sinne der üblichen Routine bestimmt.

7.3.4 Laufbandergometrie (3,5 km/h, 12% Steigung)

Ein Laufbandtest wird wenn möglich vor, sowie jeweils 6 und 12 Monate nach der Intervention durchgeführt.

Der Laufbandtest wird als normal erachtet, wenn der Patient ohne Beschwerden eine Gehstrecke von 300 m (5 Minuten) zurücklegen kann. Dokumentiert wird die schmerzfremde Gehstrecke (relative Gehstrecke: Distanz, bei der Schmerzen auftreten) sowie die absolut zurückgelegte Gehstrecke (Distanz, die definitiv zurückgelegt werden konnte).

7.3.5 Duplexsonographie des behandelten Beines

Die Farbduplexsonographie wird jeweils vor sowie 1, 6 und 12 Monate nach der Intervention durchgeführt.

Die Dokumentation der duplexsonographischen Bilder erfolgt dabei als Ausdruck auf Papier oder Fotopapier oder als Videotape/CD. Die Studiendokumentation wird dabei wie folgt vorgenommen:

1. Die Dokumentation beginnt 2 cm proximal zum restenosierten Segment der AFS mit der Bestimmung der maximalen proximalen Flussgeschwindigkeit (*proximal peak systolic velocity* = PSV[prox])
2. Innerhalb des restenosierten Segments wird ebenfalls die maximale Flussgeschwindigkeit (PSV[in-stent]) dokumentiert. Der Quotient aus PSV[in-stent] und PSV[prox] ergibt da-

bei das „proximale“ Verhältnis der maximalen Flussgeschwindigkeiten (*proximal peak velocity ratio* $PVR[prox] = PSV[in-stent]/PSV[prox]$).

Die Graduierung der Restenose erfolgt anhand der Tabelle 1.

Tabelle 1: Quotient der maximalen Flussgeschwindigkeiten *innerhalb* und *proximal* der Restenose = $PVR[prox]$.

PVR[prox]	%Stenose
≥1,33	≥20
≥1,6	≥30
≥2,1	≥40
≥2,4	≥50
≥2,9	≥60
≥3,4	≥70
≥4,0	≥80
≥7,0	≥90

Definitionen im Rahmen der Studie:

Kalzifikation: Eine Läsion, die unter Durchleuchtung röntgendicht erscheint, wird als leicht, moderat oder schwer verkalkt definiert.

Ulzeration: Eine Läsion, die zwei oder mehr Krater von mindestens 3 mm Tiefe mit schwach begrenzten Rändern und undeutlich abgegrenzt erscheint, wird als ulzeriert bezeichnet.

7.3.8 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden von Beginn bis zum 12-Monatszeitpunkt der Studie erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse müssen im Patientenorder (ggf. elektronische Patientenakte) dokumentiert werden.

8. Studienendpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Duplexsonographisch bestimmte Rezidivrestenose (= Rezidivstenose ≥ 50%) im Stent nach 6 Monaten.

Sekundäre Endpunkte:

- Rezidivrestenose (= Rezidivstenose ≥ 50%) im Stent nach 12 Monaten
- Time-to-event-Analyse

- Zielläsionsrevaskularisation (TLR) auf Grund klinischer Symptome nach 6 und 12 Monaten
- Rezidivstenose im Stent $\geq 70\%$ nach 6 und 12 Monaten
- Klinische Parameter nach 1, 6 und 12 Monaten (Gehstrecke, ABI, klinisches Stadium nach Rutherford)
- Primäre angiographische Erfolgsrate ($< 50\%$ Residualstenose)
- Schwere vaskuläre Ereignisse (*major adverse vascular events*, MAVE)
- Komplikationen und unerwünschte Ereignisse
- Tod
- Einfluss einer „Bail out“-Stentimplantation auf 6- und 12-Monats-Endpunkte

9. Statistik

9.1 Primäre Hypothese

Ziel der Studie ist der Nachweis einer Überlegenheit der PTA mittels PEB gegenüber der PTA mittels Standardballon bei der Behandlung von In-Stent-Restenosen in der AFS.

Folgende Hypothese wird überprüft:

$$H_0: \pi_2 = \pi_1$$

$$H_1: \pi_2 \neq \pi_1, \text{ zweiseitig}$$

mit π_1 , π_2 als Restenoserraten für Gruppe 1 (PTA mittels Standardballon), und entsprechend Gruppe 2 (PTA mittels PEB).

9.2 Berechnung der Gruppengrößen

In einer 2008 publizierten Studie (5) berichteten Dick et al. über 39 Patienten, bei denen eine In-Stent-Restenose im Femoropoplitealbereich randomisiert entweder mittels konventioneller Ballonangioplastie (CBA; n = 22 Patienten) oder mittels Cutting-Ballon-Angioplastie (PCBA; n = 17) behandelt wurde. Primärer Endpunkt der Untersuchung war eine mittels Ultraschall bestimmte Rezidivrestenose (= Rezidivstenose $> 50\%$) im behandelten Gefäßsegment nach 6 Monaten. Die Patienten befanden sich bei einer mittleren Läsionslänge von 7,4 cm (CBA) bzw. 8,4 cm (PCBA) überwiegend im klinischen Stadium Rutherford 3 (intermittierende Claudicatio). Der Studienendpunkt wurde bei 16 Patienten (73%) in der CBA-Gruppe und 11 Patienten (65%) in der PCBA-Gruppe erreicht ($P = 0,73$).

Da in der von uns geplanten Untersuchung In-Stent-Restenosen im Femoropoplitealbereich von maximal 10 cm Länge behandelt werden sollen, erwarten wir entsprechend (5) und unter der (Sicherheits-) Annahme, dass in der geplanten Studie eine geringere Inzidenz an Rezidivrestenosen eintritt, eine Rezidivrestenoserrate von **60%** (π_1) sechs Monate nach Behandlung

mit dem konventionellen Angioplastieballon. Als klinisch bedeutsame Verbesserung *postulieren* wir für diesen Zeitraum nach Behandlung mit dem Paclitaxel freisetzenden Ballon (PEB) eine *auf die Hälfte reduzierte* Rezidivrestenoserate von **30%** (π_2). Aus dieser Annahme bzw. Forderung resultiert bei einem α -Fehler von 0,05 und einer Teststärke („power“) von 80% eine Gruppengröße von 49 Patienten pro Studienarm. Akzeptiert man zudem noch, dass 20% der Patienten für die Nachbeobachtung nach 6 Monaten nicht zur Verfügung stehen, ergibt sich eine gesamte Studiengröße von zweimal 59 Patienten = **118 Patienten**.

Testverfahren	Zweiseitiger χ^2 -Test (kontinuitätskorrigiert); 2 unabhängige Gruppen
Signifikanzniveau α	0,05
Teststärke $1-\beta$	0,80
Restenoserate Standardballon	0,60
Restenoserate PEB	0,30
Anzahl von Patienten pro Gruppe <u>ohne</u> „Drop-outs“	49
„Drop-out“-Rate	20%
Anzahl von Patienten pro Gruppe <u>mit</u> „Drop-outs“	59
Gesamtanzahl von Patienten	118

9.3 Statistische Analyseverfahren

9.4.1 Demographische und Ausgangsinformationen

Alle kontinuierlichen Variablen werden in Abhängigkeit von der Verteilung der Variablen (normal, nicht normal) mittels angemessener Summationsstatistiken (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum, 1. Quartil, 3. Quartil) beschrieben. Summationsstatistiken für kategoriale Variablen beinhalten Anzahlen und Prozente. Beschreibende Statistiken werden für beide Behandlungsgruppen angegeben.

9.4.2 Analysepopulationen

Die Analysen werden nach dem Prinzip der Behandlungsabsicht („Intention to treat“ [ITT]) durchgeführt, d.h. alle Patienten werden unabhängig von der tatsächlich erfolgten Behandlung als zu der Behandlungsgruppe zugehörig betrachtet, der sie per Randomisierung zugeordnet wurden. Die ITT-Analyse ist die primäre Analyse.

9.4.3 Primäre Analyse

Ein Vergleich der Behandlungsgruppen wird für kontinuierliche Variablen anhand des ungepaarten t -Tests bzw. des Mann-Whitney U -Tests und für kategoriale Variablen anhand des kontinuieritätskorrigierten χ^2 -Tests durchgeführt.

9.4.4 Sekundäre Analyse

Alle sekundären Parameter werden mittels deskriptiver und vergleichender Methoden analysiert. Angemessene parametrische oder nicht parametrische Verfahren werden zur Anwendung kommen. Für alle Tests gilt ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5%.

9.4.5 Interimsanalysen

Es sind keine Interimsanalysen geplant.

9.4.6 Analyseplan

Vor Durchführung der Analysen wird ein detaillierter Analyseplan aufgestellt. Der Analyseplan muss feststehen, bevor der vollständige Datensatz abgeschlossen wird.

9.4.7 Statistik-Software

Alle Analysen werden mittels einer validierten Statistik-Software durchgeführt.

9.4.8 Analyse der Sicherheitsdaten

Die Sicherheit der Behandlungsverfahren wird über die Erfassung von schwerwiegenden Ereignissen bestimmt, wobei der Festlegung, ob das jeweilige Ereignis in Bezug zur Behandlung oder zu den eingesetzten Materialien steht, besondere Bedeutung zukommt.

10. Dokumentation

10.1 Patientendaten (Case Report Forms)

Es ist geplant, alle gemäß dem Studienprotokoll von jedem Patienten erhobenen Daten in einem elektronischen Patientendatenblatt (*electronic case report form*, eCRF) festzuhalten.

10.2 Datenkontrolle

Die an einem Zentrum erhobenen Daten werden von einem Repräsentanten des Studienleiters oder einer CRO überprüft. Die Zeitpunkte der Überprüfung werden mit dem Studienleiter des jeweiligen Zentrums abgesprochen.

11. Schwerwiegende klinische Ereignisse (SE)

Schwerwiegende klinische Ereignisse müssen innerhalb von 24 Stunden dem Studienleiter gemeldet werden.

Definition von schwerwiegenden klinischen Ereignissen

Als schwerwiegendes klinisches Ereignis wird jedes medizinisches Ereignis welches den Tod zur Folge hat, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt nach sich zieht, oder zu einer bleibenden Behinderung führt, bezeichnet. Schwerwiegende klinische Ereignisse sind:

1. Tod.
2. Gefäßverletzung während der Intervention oder Zugangskomplikationen, welche eine chirurgische Intervention erfordert.
3. Amputation der behandelten Extremität.
4. Akute arterielle Thrombose (innerhalb der ersten 24 Stunden):
 - Angiographisch/sonographisch dokumentierter thrombotischer Verschluss im Gefäß oder hervorgerufen durch die Intervention
 - und/oder klinische Symptome, die für einen akuten thrombotischen Verschluss des behandelten Gefäßes typisch sind.
5. Subakute arterielle Thrombose (> 24 Stunden bis 30 Tage):
 - Angiographisch/sonographisch dokumentierter thrombotischer Verschluss im Gefäß oder hervorgerufen durch die Intervention
 - und/oder klinische Symptome, die für einen akuten thrombotischen Verschluss des behandelten Gefäßes typisch sind.
6. Blutungskomplikationen:
 - Jede Blutung mit einem Hämoglobinabfall > 3g/dl;
 - Alle Blutungen, die eine Bluttransfusion erforderlich machen oder eine chirurgische Intervention nach sich ziehen.
7. Akuter Myokardinfarkt
 - Ein akuter Myokardinfarkt liegt dann vor, wenn zwei der folgenden drei Voraussetzungen erfüllt sind: klinische Symptomatik, infarkttypische EKG-Veränderungen oder Anstieg der myokardspezifischen Enzyme (wenn CK über das zweifache der Norm erhöht ist oder CK/MB entsprechend erhöht ist, oder wenn das Troponin signifikant (> 0,2 ng/dl) erhöht ist).

12. Risiko-Nutzen-Analyse

Diese Studie wird mit normalen zugelassen Produkten durchgeführt. Aus diesem Grunde ist die Risiko-Nutzen-Analyse identisch zu der einer endovaskulären Routinebehandlung.

13. Vereinbarung mit dem Studienleiter

Ich habe das Protokoll gelesen und werde die Studie in Übereinstimmung mit dem Protokoll und den internationalen Richtlinien für klinische Studien (GCP) durchführen.

Verantwortlicher Leiter der Studie in der Klinik

Name

Datum

Unterschrift

14. Literatur

1. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med* 2006;354:1879-88.
2. Krankenberg H, Schlüter M, Steinkamp HJ, et al. Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the Femoral Artery Stenting Trial (FAST). *Circulation* 2007;116:285-92.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl S:S5-67.
4. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;358:689-99.
5. Dick P, Sabeti S, Mlekusch W, et al. Conventional balloon angioplasty versus peripheral cutting balloon angioplasty for treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis: initial experience. *Radiology*. 2008;248:297-302.